

Diffuse panbronchiolitis 患者に対する erythromycin 治療 中止例の検討：投与中止例と継続例との比較検討

西澤 芳 男

西沢クリニック 京都府立医科大学附属脳血管系老化研究センター病態病理 滋賀医科大学麻酔学教室

西澤 恭 子

大阪府立成人病センター実験病理 大阪大学大学院薬学科環境病因病態学

伏 木 信 次

京都府立医科大学附属脳血管系老化研究センター病態病理

Effect of Cessation of Low-dose Erythromycin Therapy of Diffuse Panbronchiolitis : Prospective Study Between Patients with Cessation of The Therapy and Patients Continuing the Therapy

Yoshio NISHIZAWA

Nishizawa Clinic

Research Institute for Neurological Diseases and Geriatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine

Department of Anesthesiology, Shiga University of Medical Science

Yasuko NISHIZAWA

Department of Pathology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

Department of Clinical and Experimental Pathophysiology, Graduate School of Pharmaceutical Science, Osaka University

Shinji FUSHIKI

Research Institute for Neurological Diseases and Geriatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine,

We investigated the effect of low dose (LD : 600 μ g/day) of erythromycin (EM) in patients with diffuse panbronchiolitis (DPB) who were divided into 2 group, the group A with 95 patients who were treated with LD-EM therapy for 3 years and the group B with 89 patients who were ceased LD-EM therapy for 3 years. They who, had been treated with LD-EM for 3 years, and ceased for 6 months and retreated with LD-EM for 6 months. Then, they divided into 2 group by the randomized table.

Each mean value of FEV_{1.0%}, neutrophils in BALF, amounts of sputum and member of bacteria in sputum was significantly decreased in group A compared as group B. Cases readministed with LD-EM (n=54) in group B as comared cases cessased LD-EM for 3 years (n=35) showed significant high in number of neutrophils in BALF, amouts of sputum and number of bacteria in sputum and significantly lower in %FEV_{1.0%}.

These results suggest that LD-EM therapy for DPB might be stopped if the clinical manifestations of the disease (especially purulent sputum) disappeared, if patients FEV_{1.0%} were improved, if patient's of proprarion of neutrophils in BALF reduced to normal level compared with those before LD-EM therapy if patient's amount of sputum were disappeared and if patient's number of bactria in sputum were disappeared, could be allowed to cease therapy after 3 years or more of LD-EM therapy.

はじめに

びまん性汎細気管支炎 (DPB) に対する erythromycin (EM) 少量長期投与療法の有用性が既に確立して以来¹⁻³⁾, 本疾患の予後は著明に改善された. その作用機序に関しても種々の報告がなされている^{2, 4)}. しかし, 本療法にはいまだ解明されるべき問題点も残存する. その一つとし, EM 療法は長期に及ぶため, EM 投与期間, 中止時期に関しては明確にされていない.

今回, prostective に DPB 患者を一定期間治療後, 治療を中断した後 at random に 2 群に振り分け一群には少量 EM 療法 (LD-EMTh) を, 他方は何ら治療をせず (No-EMTh) 3 年間経過観察した. また, No-EMTh 中少量 EM の再開を余議なくされた群 (R-No-EMTh) と再投与を必要としなかった群 (N-No-EMTh) 間においていかなる因子に相異があるのかについても検討した.

対象と方法

1. Informed concent

本検討に先立ち当クリニック臨床治験委員会にはかり承認決定事項を文章化し, 患者, 同家族 2 名に提出, 説明, 質疑応答後自筆署名をもって, 本試験参加者とした.

2. 対象

検討症例は厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班の診断基準を満たす DPB 症例で 3 年間の少量 EM 治療 (600mg/日) 後, 6 ヶ月間治療中止し, さらに 6 ヶ月間少量 EM 再投与した時点で乱数表を用いて LD-EMTh (A 群) と NoLD-EMTh (B 群) に振り分けた. 両群の患者背景因子は Table 1 に示すとおりであり, 両群間に何ら有意差は認められなかった.

3. EM 投与方法

A 群には EM 600mg/日を 1 日分 3 毎食後すぐに投与を 3 年間施行した. B 群は何ら薬剤を投与しなかったが症状が悪化した場合, または必要性が医療上認められた場合は直ちに同量の EM を投与再開した.

4. 検討項目

検討項目は 1 日喀痰排出量, 喀痰中一般細菌培養・同定, 呼吹機能検査・動脈血ガス分析, 胸部レントゲン像, CRP 定量, 寒冷凝集反応, 血清 IgA 度, Hugh-Jones score, BALF 中細胞数, 好中球数とした. 胸部レントゲン像は谷本の分類⁵⁾によった. BALF は我々の前報にしたがってえた⁶⁾. また, 山本の報告⁷⁾に従って DPB の症状悪化あるいは改善を判定し, FEV_{1.0%} および PaO₂ は前値の 20% の変動で判定し, Hugh-Jones score 値は 1 段階以上の変

	Patients with DPB treated with low-dose EM therapy	Patients with BDP cessation of the low-dose EM-therapy	Paired t test
Cases (Number of cases)	95	89	NS
Male: Female	71:24	67:22	NS
Age (years old)	4.5±13.6(18~88)	43.9±12.7(19~84)	NS
From onset of DPB (years)	14.2±6.4(0.6~38.4)	14.0±7.3(0.5~38.8)	NS
Hugh-Jones score (score)	2.32±0.28(1~5)	2.24±0.27(1~5)	NS
Chest-xray (stage)	2.60±0.39(2~5)	2.64±0.27(2~5)	NS
%VC	65.8±8.2(36.2~96.8)	65.9±10.2(37.6~96.4)	NS
%FEV _{1.0} (%)	58.5±5.6(45.1~79.6)	59.7±7.1(45.0~79.3)	NS
PaO ₂ (Torr)	64.8±6.2(50.7~97.7)	63.2±7.7(50.4~97.2)	NS
PaCO ₂ (Torr)	42.2±4.1(35.2~50.8)	41.9±4.2(35.1~51.7)	NS
CRP (mg/dl)	2.84±22(0.21~7.03)	2.90±1.37(0.23~7.12)	NS
CHA (2°)	7.51±0.43(3~9)	7.48±0.46(3~9)	NS
IgA (ng/dl)	519.9±96.5(201~1249)	579.6±107.6(226~1226)	NS
BALF cell number (×10 ⁶ /ml)	19.6±7.0(5.29~130.5)	19.5±7.3(51.8~131.4)	NS
Neutrophils (%)	79.6±6.3(52.7~97.5)	79.1±6.9(51.8~97.7)	NS
Amount of sputum (ml/day)	112.3±31.7(12~207)	120.6±32.5(11~210)	NS
Chronic sinusitis Yes	95	89	NS
No	0	0	NS
Administrative dose of EM (mg/day)	600mg	600mg	NS
EM administrative period (months) (Preexperiment)	36	36	NS
Duration of EM cessation (months) (Preexperiment)	12	12	—
Readministration of EM (months) (Preexperiment)	6	6	—
Readministration after EM cessation Yes (After experiment)	—	54(Male:Female=48:6)	—
No	—	35(Male:Female=19:16)	—
Duration of EM after EM cessation (months)	—	18.7±6.3(2.4~36)	—
Sputum culture			
Pseudomonas aeruginosa	35(36.8%)	33(37.1%)	NS
Haemophilus influenzae	32(33.7%)	30(34.5%)	NS
Streptococcus pneumoniae	12(12.6%)	10(11.2%)	NS
Haemophilus parainfluenzae	6(6.3%)	5(5.6%)	NS
Moraxella catarrhalis	2(2.1%)	2(2.2%)	NS
Pseudomonas maltophilia	2(2.1%)	2(2.2%)	NS
Normal flora	13(13.7%)	13(14.6%)	NS
Comprehensive improvement score (score)	3.44±1.85(1~5)	3.04±1.10(1~5)	NS

Table 1. Summary of characteristics in patients with DPB in this study

動で判定, CRP 定量法を定性法に換算し1段階以上の変動を悪化あるいは改善と判定した。

以上5項目で, それぞれに改善+1, 不変0, 悪化-1点を与え, 投与前後でこの合計が-3から-1点を悪化, 0点を不変, +1点を軽度改善, +2から+3点を中等度改善, +4点以上を著明改善とした。中止群では中止時に, また継続群では最終観察時において判定した。

5. 統計学的分析

群間比較はpaired t test, 検討開始前との比較はStudent's t testで行い, $p < 0.05$ 以上を有意差ありと判定した。

結 果

1. 治療継続例の検討

A群では3年間治療継続例は95例中90例(94.7%)であったのに対し, B群では89例中35例(39.3%)であった。A群では非継続例5例は総て転居, 転勤例であったのに対しB群では脱落例54例(60.7%)は総てLD-EM再投与例(再悪化例)であった。

2. 1日喀痰排出量

1日喀痰排出量はLD-EM再投与後, 投与開始前に比較し両群共有義に減少を示めた。但し, 減少量はA群がB群より有意に減少して

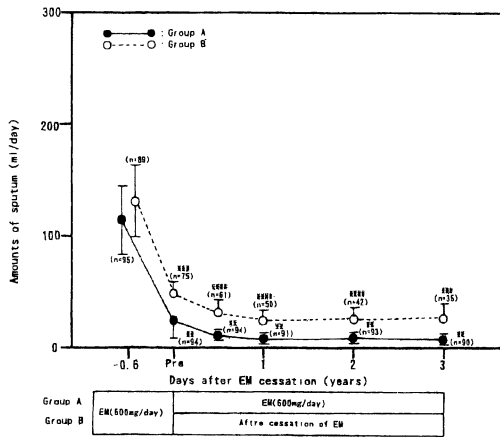


Fig. 1 : The improvement of amount of sputum between patients with cessation of the LD-EM therapy and patients continuing LD-EM therapy

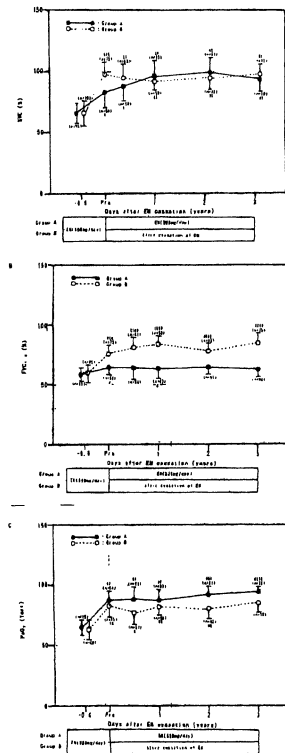


Fig. 2 : The improvement of pulmonary function between patients with cessation of the LD-EM therapy and patients continuing LD-EM therapy
 A. %VC
 B. FEV_{1.0%}
 C. PaO₂

いた ($P < 0.05$) (Fig. 1). 本傾向は3年間に渡り同一の傾向を示した。喀痰性状上では膿性はA群で16例(16.8%), B群で25例(36.0%), 黄色痰はA群で19例(20.0%), B群で32例(33.7%), 緑色痰はA群で18例(18.9%), B群で32例(36.0%)と病的喀痰はB群がA群に比して有意に多く認められた(結果省略)(同一患者での喀痰反覆排出回数があるため%は回数/症例/年とし%表示した.)

3. 肺機能検査と血液ガス所見の変化

肺機能検査上, B群では%VC, FEV_{1.0%}, 血液ガス上 PaO₂は共に $P < 0.01$ の改善を示したのに対し, A群では%VCと PaO₂は $P < 0.01$, FEV_{1.0%}が $P < 0.05$ の改善を示した。(Fig. 2)

4. BALF 中好中球数の変化

A群, B群共に BALF 好中球数の有意の減少を示した。A群の方がB群より有意に減少量が多かった ($P < 0.01$) (Fig. 3).

5. B群中 R-No-EMTh 群と N-No-EMTh 群の相異の比較

B群中 LD-EM の再投与を必要と3年間しなかった群(N-No-EMTh群)と再投与を必要とせざるをえなかった群(R-No-EMTh群)の

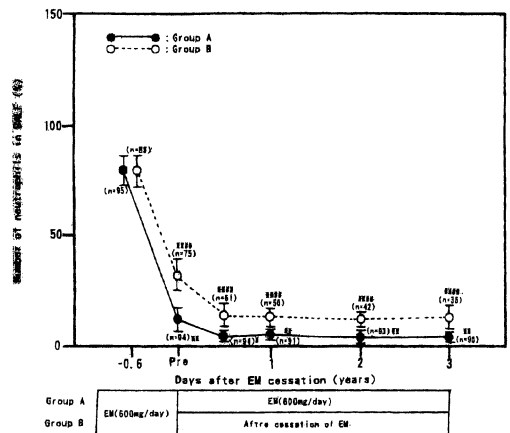


Fig. 3 : The improvement of proportion of neutrophils in BALF patients with cessation of the LD-EM therapy and patients continuing LD-EM therapy

比較検討をおこなった (Table 2).

肺呼吸機能検査, 動脈血ガス分析では%VC, PaO₂には両者間に何ら有意差は認められなかったのに対し, FEV_{1.0}(%)ではN-No-EMTh群がR-No-EMTh群に比較し当初より3年間を通じ

て常に高値を示した (P<0.01) (Fig. 4).

1日喀痰排出量においてもN-No-EMTh群はR-No-EMTh群に比較し3年間全体を通じて有意に1日喀痰排出量が少なかった (P<0.01) (Fig. 5).

	Ceased cases with DPB of low-dose EM-therapy	Worsened cases with DPB after cessation of low dose EM-therapy	Paired t test
Cases (n)	35	54	
The period from the on set of DPB until low dose EM therapy (years)	4.0±0.3 (3.6~4.5)	8.9±2.8 (4.2~14.8)	P>0.01
Amounts of sputum volume at the start of low dose EM therapy (ml/day)	27.9±5.2 (17~57)	148.2±44.9 (73~265)	P>0.01
Titer of PaO ₂ at the start of low-dose of EM-therapy (torr)	79.9±4.1 (76.0~98.5)	51.7±9.4 (45.3~64.1)	P>0.01
Stage of chest X-ray by classification reported by Tanimoto. H. et al. (Signs of roentgen and CT in the lung of diffuse panbronchiolitis Igaku no ayumi 147:12 15, 1998) at the start of cessation of low dose EM-therapy			P>0.01
Bronchoectasia found of on chest X-ray at the start of cessation of low dose EM-therapy	1(2.9%)	19(35.2%)	P>0.01
Improvement of FEV _{1.0} (%)	107.8±0.6	103.3±1.6	P>0.01
Decrease of neutrophils in BALF (%)	35(100.0%)	3(5.6%)	P>0.01
Number of neutrophils in BALF at the start of the at the end of low-dose EM-therapy (%)	41.1±4.8	85.0±5.0	P>0.01
Number of neutrophils in BALF at the end stage of the this study (%)	12.8±3.2	64.2±10.7	P>0.01
Not disappeared purulent sputum at the end of this study	0(0.0%)	15(68.2%)	P>0.01
Amounts of sputum at eh start of cessation of low-dose EM-therapy (ml/day)	48.0±11.87	167.9±34.0	P>0.01
Amounts of sputum at the end of this study (ml/day)	14.8±5.2	51.8±10.9	P>0.01
Bronchoectasis on chest X ray at the end of this study	1(2.9%)	25(46.3%)	P>0.01
Comprehensive imprement score (score)	4.6±0.3 (4~5)	1.8±0.4 (1~3)	P>0.01

Table 2 : Comparative study of several determined factors with DPB between patients with cessation of low dose EM-therapy and patients with DPB continuing low-dose EM-therapy

Bacteria isolated from sputum	Ceased cases with DPB of low-dose EM therapy		Worsened cades with DPB after cessation of low-dose EM-therapy	
	Pre	After	Pre	After
Cases (n)	35	35	54	54
Pseudomonous aergionsa (n)	10 (28.6%)	1(2.9%) **	25(46.3%) **	18(33.3%) ***
Haemophilus influenzae (n)	12 (34.3%)	1(2.9%) **	18(33.3%) **	17(31.5%) **
Streptococcus pneumoniae (n)	3 (8.6%)	0(0.0%)	7(13.0%) *	10(29.6%) ****
Haemophilus parainfluenzae (n)	1(2.9%)	0(0.0%)	4(7.4%) **	3(5.6%) ****
Moraxella catarrhalis (n)	1(2.9%)	0(0.0%)	1(1.9%) **	3(5.6%) ****
Pseudomonos maltrrhialis (n)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(1.9%)	2(3.8%) ****
Noramal flora (n)	10(28.6%)	10(28.6%) **	3(5.6%) **	1(1.9%) ****
Sputum disappear (n)	0(0.0%)	23(65.7%) **	0(0.0%)	0(0.0%) **

Table 3 : Change of sputum bacteria culture from patients with DPB treated with cesased low-dose EM or patients with DPB readministrated low-dose EM (600mg/day) due to reworsened DPB (Parentheses : %)

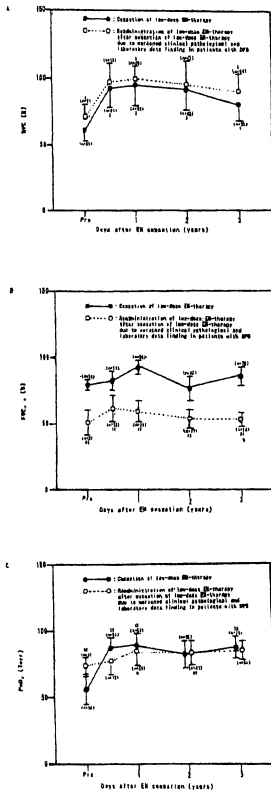


Fig. 4 : Compative study of pulmonary function between patients cessation of the LD-EM for 3 years and patients readministered with LD-EM

- A. %VC
- B. FEV_{1.0%}
- C. PaO₂

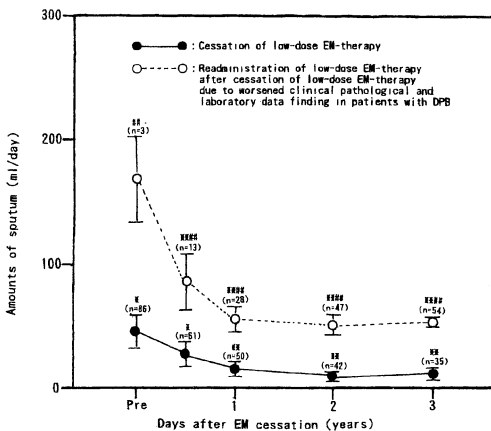


Fig. 5 : Compative study of amount of sputum between patients cessation of the LD-EM for 3 years and patients readministered with LD-EM

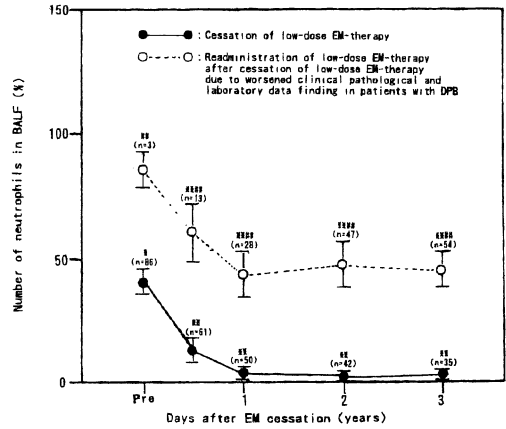


Fig. 6 : Compative study of proportion of neutrophils in BALF between patients cessation of the LD-EM for 3 years and patients readministered with LD-EM

また、BALF 中の neutrophils 数も N-No-EMTh 群に比較し R-No-EMTh 群では 3 年間を通じて全体的に有意に低値を示した (P < 0.01) (Fig. 6).

N-No-EMTh 群と R-No-EMTh 群を比較検討すると喀痰中病原菌が開始前、終了後共 R-No-EMTh 群で有意に高かった (P < 0.01)。即ち、B 群で Lo-EMTh が中断できた症例は薬剤中止前 FEV_{1.0%} が一般的に本疾患同症状患者より高値を示すこと、除菌効果が十分で、喀痰の消失が認められ、BALF 中の好中球比率の減少が著しいことなどが DPB 患者に対する Lo-EMTh 中止の目安になりうる可能性が強く示唆された (Table 3)。

6. 胸部レントゲン像からの示唆

N-No-EMTh 群と R-No-EMTh 群の胸部レントゲン像を比較すると No-EMTh 期間に粒状影が殆ど消失していたのに対し (全肺野に粒状影の占める割合: 1.8 ± 0.4%), R-No-EMTh 群では粒状影は消失を同時に一旦認めたものの再度出現 (91.7 ± 6.2%), 気管支拡張像が著明に認められたことであった (N-No-EMTh 群: 1 例/35 例: 2.9%, R-No-EMTh 群: 51 例/54

例：94.4%）（ $P < 0.01$ ）（結果省略）。

総合改善度においても N-No-EMTh 群の方が R-No-EMTh 群に比較し有意に改善度は高かった。（減少率：N-No-EMTh 群：-55.2%，R-No-EMTh 群：-27.8%， $P < 0.05$ ）（結果省略）

考 察

DPB に対する LD-EMTh は即ち確立した方法¹⁻³⁾であり，EM の DPB に対する有効性を裏付ける実験結果も報告されている⁴⁾。しかし，DPB に対する LD-EMTh は長期に及ぶため中止可能か，いかなる症例であれば中止しても何ら問題がなく症状進行停止をさせたままの状況で LD-EMTh を中止可能か否かの知見は確立していない。

6ヶ月から1年のLD-EMTh後，症状消失ないし著明改善例ではその時点で投与を中止し，再増悪が認められた場合に再投与するという説や，症状が軽減されても継続するという説，広範な気管支拡張や緑膿菌持続感染例では中止することなく投与継続すべきとする説⁸⁾，可能な限り投与継続すべきとする説⁹⁾がある。

門田らによれば LD-EMTh 開始後1年から2年以内の中止例では再燃が多いと報告しており，安定期を経てから中止すべきとしている。このため約3年のLD-EMThが必要としている¹⁰⁾。

今回の検討では3年間LD-EMTh後症状安定をまって，6ヶ月間のLD-EMTh off 期間をおいた後，6ヶ月再投与しLD-EMTh 中止群と継続群に振り分けた。

B群でLD-EMTh 中止継続例は再投与例に比較しFEV_{1.0%}の改善が著しく，喀痰量，BALF 中好中球数が有意に少く，胸部レントゲン上での変化に乏しい症例が多かった。また，A群とB群，LD-EMTh 再投与例と中止継続例の比較検討からLD-EMTh 中止継続可能を示唆例では胸部レントゲンの変化が乏しく，膿性喀痰の排出がなく，一日喀痰排出量が少く，FEV_{1.0%}が高い症例で3年間のLD-EMTh で症

例が安定していれば投与中止が可能ではないかと考えられた。

本結果は retrospective な少数例検討ではあるが白井ら¹¹⁾，前田ら¹²⁾の報告ともよく一致するものと考えられる。

即ち，DPB の LD-EMTh 中止は3年間の治療で症状が安定する，特に膿性喀痰の排出がなく，胸部レントゲン上の変化が殆どない症例で%VC，PaO₂，FEV_{1.0%}が治療中止時の3年目までに有意に改善しており，BALF 中の好中球が殆ど消失し，喀痰の排出が認められなくなった症例で，総合改善度上著明な改善のえられた症例であればLD-EMTh を中止してもよいのではないかと考えられた。改善時の再投与の経過観察上，前期の総てを観察していくことが重要であるが，FEV_{1.0%}の悪化を検討してゆくことが重要ではないかという可能性も示唆された。

今後，好中球 elastase，接着因子，その他の好中球関連因子の点でいかなる点に着目すればDPBのLD-EMThが中止可能かまた中止可能症例と予測しえるのかを検討してゆきたいと考えている。

参 考 文 献

- 1) 工藤翔二，植竹健司，萩原弘一他：びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関わる研究－4年間の治療成績－，日胸疾会誌；25：632・643，1987
- 2) Ichikawa Y, Ninomiya H, Koga H et al. : Erythromycin reduces neutrophils and neutrophils-derived elastolytic-like activity in the lower respiratory tract of bronchiolitis patients Am Rev Respir Dis. 146 : 196-203. 1992
- 3) 山本正彦：DPBに対するエリスロマイシンの治療効果－二重盲検による検定－厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班，平成2年度研究報告書：18-20，1991
- 4) 門田淳一，河野茂，原耕平：慢性気道感染省とエリスロマイシン－病態と作用機序－日胸，65：

- 372-378, 1995
- 5) 谷本普一, 中谷龍王: びまん性汎細気管支炎の胸部X線とCT像, 医学のあゆみ, 147: 12-15, 1988
- 6) Nishizawa Y, Nishizawa Y, Amakata Y et al: Thyroline-induced production of superoxide anion by human alveolar neutrophils and macrophages: A Possible mechanism for the exacebation of bronchial asthma with the development of hyperthyroidism In vivo ; 12: 253-258, 1998
- 7) 山本正彦, 近藤有好, 田村昌士他: びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシンおよびニューキノロン系薬剤の長期投与の検討—全国集計の検討—, 日胸疾会誌; 28: 1305-1313, 1990
- 8) 中山紘一郎: びまん性汎細気管支炎, 炎痰・免疫とマクロライド, 医療ジャーナル社 1996 81-88
- 9) 澤木正好, 三笠桂一, 喜多英二, 慢性難道感染症に対するエリストマイシンの使用経験, マクロライドの役割と今後の検討, メディカスイーターコン社, 東京, 1993, 40-55
- 10) 門田淳一, 河野純, 原耕平: マクロライド抗生剤による慢性気道炎症の抑制, 化学の療域, 10: 1265-1271, 1994
- 11) 白井亮, 阿部航, 良永倫子: びまん性細気管支炎に対するエリスロマイシン療法の中止可能例の検討—投与中止例と継続例の比較—感染症誌71: 1155-1161, 1997
- 12) 前田光一, 澤木政好, 三笠桂一他: びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン治療中止例の検討 日胸疾会誌35: 948-953, 1997

連絡先: 西澤芳男

〒506-0021 大阪府豊中市本町 3-1-45

アン・ジャンティ植山1階

西澤クリニック

TEL 06-6846-0650 FAX 06-6846-0651